
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 519.765:615.277.3

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БАНКА ДАННЫХ ПО ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ВЕЩЕСТВАМ ГУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН»

Г.Н. Апрышко, Г.К. Герасимова

*НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей,
ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН»,
г. Москва, 115478, Россия, Каширское шоссе, 24, e-mail: g48@mail.ru*

Представлены направления использования Банка данных по противоопухолевым веществам и его основной составной части – электронной Базы данных – как компонента информационных технологий в системе поиска новых противоопухолевых лекарств.

Ключевые слова: базы данных, информационные технологии, противоопухолевые вещества, экспериментальная химиотерапия опухолей.

THE PROSPECTS OF USING N.N. BLOKHIN RCRC RAMS DATABANK ON ANTINEOPLASTIC SUBSTANCES

G.N. Apyrshko, G.K. Gerasimova

*Research Institute for Tumor Experimental Diagnosis and Treatment,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow*

The paper presents the basic directions of using the Databank on antineoplastic substances and, in particular, its basic part- electronic Database as a component of modern information technologies in the system of searching for new antineoplastic medicines.

Key words: the Databases, information technologies, antitumor substances, experimental cancer chemotherapy.

Важной частью современных подходов к поиску новых субстанций с противоопухолевым действием являются информационные технологии (ИТ), которые внедряются в исследования на всех этапах создания новых лекарств: при поиске новых мишеней для действия противоопухолевых лекарств, поиске новых активных субстанций, оценке механизмов действия и побочных эффектов, оптимизации фармакодинамических и фармакокинетических свойств активных веществ. Современные ИТ являются мощным усилителем интеллектуальных возможностей исследователей. Информационно-коммуникационные ресурсы способны обеспечить интеграцию между коллективами специалистов разных профилей, работающих в области поиска активных противоопухолевых веществ, путем эффективного использования Интернет-доступных информационных систем, библиографических, патентных и фактографических баз данных (БД) по химии, биологии и биологически активным веществам.

Кроме библиографической БД Национальной медицинской библиотеки США (сайт <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), в качестве Интернет-доступных информационных ресурсов в настоящее время используются многочисленные фактографические БД по химии, биологии и биологически активным веществам. Наибольшее значение для разработчиков противоопухолевых лекарств имеют размещенные на сайтах <http://www.dtp.nci.nih.gov> и <http://cactus.nci.nih.gov> БД, содержащие данные по химическому строению около 250000 соединений, результатам изучения их действия на опухолевые клетки *in vitro*, мышинные опухоли *in vivo*, ВИЧ, дрожжевые клетки, результаты испытания веществ на взаимодействие с молекулярными мишенями, а также данные компьютерного прогноза биологической активности веществ по химической структуре [8].

По современным представлениям, физико-химические показатели, имеющие значение для биодоступности вещества, в том числе его

растворимость, возможную биологическую активность, фармакокинетические параметры, желательно оценивать как можно раньше, не только до экспериментального изучения, но даже до синтеза веществ. В настоящее время существует и разрабатывается большое число программных средств, позволяющих решать эти задачи на основании структурной формулы вещества. ИТ-альтернативой широко используемого при поиске активных противоопухолевых субстанций высокопроизводительного скрининга является так называемый виртуальный скрининг, позволяющий оценивать потенциальную биологическую активность не только реально существующих, но и «виртуальных», только планируемых к синтезу веществ. Основные направления виртуального, или *in silico*, скрининга – компьютерное моделирование взаимодействия лигандов с рецептором, в том числе методы молекулярного докинга, и компьютерное прогнозирование биологической активности веществ на основе исследований связи структура – активность. Компьютерные системы, позволяющие прогнозировать активность вещества по его химической структуре, основаны на сравнении новой химической структуры со структурами, для которых известны экспериментальные данные по биологической активности. Данные по химическому строению и биологической активности экспериментально изученных веществ используются как обучающие массивы этих систем. Кроме обучающих массивов, составными частями таких систем являются язык описания химической структуры вещества с помощью числовых характеристик (дескрипторов), представление биологической активности, алгоритм прогноза активности (математический аппарат). Компьютерное прогнозирование биологической активности особенно подходит для оптимизации химических структур, проявивших некоторую активность при первичном тестировании. Оптимизация заключается в синтезе многих производных активной молекулы с их последующим тестированием на той же тест-модели для выявления более активных структур. Предварительный прогноз активности этих аналогов, в том числе и виртуальных, позволяет сократить расходы на их экспериментальное изучение [8, 15].

Основой развития систем виртуального скрининга и их внедрения в процесс поиска новых противоопухолевых субстанций являются содержащиеся в различных БД сведения по активности *in vitro* и *in vivo* как применяемых в клинике, так и снятых с использования противоопухолевых лекарств, а также веществ, прошедших первичное или углубленное изучение биологической активности. Отечественным информационным ресурсом такого рода является Банк данных (БнД) по противоопухолевым веществам Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, используемый как часть современных ИТ, применяемых при создании новых противоопухолевых лекарств.

Краткое описание банка данных по противоопухолевым веществам РОНЦ РАМН

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в результате начатых еще в 1952 г. экспериментальных исследований по созданию противоопухолевых лекарств накоплен большой объем информации, имеющей научное значение как материал для обобщений и аналитических исследований в предметной области «Экспериментальная химиотерапия опухолей». Для хранения и полноценного использования этой информации создан БнД по противоопухолевым веществам. Этапы развития БнД и его характеристики подробно описаны в публикациях [1–6, 10, 16]. В настоящее время БнД по противоопухолевым веществам РОНЦ РАМН представляет собой комплекс архива первичных документов, систематизированной картотеки и электронной БД.

Структура БнД является отражением его исторического развития, которое было начато со сбора документов, содержащих информацию по свойствам и активности веществ, с последующим формированием систематизированной картотеки с данными, формализованными в соответствии с определенными правилами, и созданием электронной БД. Современная версия электронной БД разработана и эксплуатируется с использованием Системы управления базами данных ISISBase. В БД содержатся структурные формулы, номенклатурные характеристики, физико-химические свойства и результаты изучения цитотоксической активности *in vitro*

и противоопухолевой активности *in vivo* около 12000 оригинальных отечественных синтетических веществ и природных экстрактов.

Поиск с помощью технологии Chemical Structure Lookup Service (<http://cactus.nci.nih.gov/lookup/help.html>) в 80 различных БД, содержащих 27 миллионов оригинальных химических структур, показал, что только около 3 % структурных формул из БД РОНЦ содержится в открытой БД Национального Института рака США. Это дает основание считать, что БД РОНЦ может рассматриваться в качестве полноценного информационного ресурса в области разработки новых противоопухолевых лекарств.

Направления использования банка данных

С самого начала создания БД по противоопухолевым веществам он использовался для информационного обеспечения разработок по созданию новых противоопухолевых лекарств в РОНЦ РАМН. Выполнение информационных запросов разработчиков новых противоопухолевых лекарств, составление с использованием материалов БД различных отчетов и аналитических справок, в свою очередь, способствовало развитию методик структурирования данных, заполнения БД и поиска информации.

В настоящее время накоплен опыт использования БД по противоопухолевым веществам в справочно-информационном обеспечении исследований по разработке новых противоопу-

холевых лекарств и в аналитических исследованиях в предметной области «Экспериментальная химиотерапия опухолей». В частности, все составные части БД вместе с внешними информационными ресурсами используются в отделе экспериментальной химиотерапии НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ «РОНЦ РАМН» для первичного экспертного анализа перспективности предлагаемых для изучения веществ путем оценки оригинальности их химических структур, принадлежности к химическим классам веществ, обладающих или не обладающих той или иной биологической активностью, степени изученности биологической активности химических классов, к которым они принадлежат [13, 14].

Сочетание поиска в БД по структурной формуле вещества или ее фрагментам с поиском по различным текстовым полям дает возможность формировать различные отчетные материалы, позволяющие проводить анализ различных аспектов исследований по изучению потенциальных противоопухолевых веществ в РОНЦ РАМН.

Поиск в БД позволяет анализировать динамику общего поступления веществ на изучение в подразделения РОНЦ РАМН в различные годы и соотношения синтетических и природных субстанций, распределение изучавшихся веществ по химическим классам [17]. На рис. 1 представлена построенная на основании информации из БД диаграмма количественного соотношения веществ разных химических классов, изучавшихся в ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН».

На основании результатов комбинированного поиска по химической структуре, химическим названиям и названиям химических классов, к которым принадлежит вещество, подготовлены доклады об изучении в РОНЦ РАМН комплексных соединений платиновых металлов [11], фторсодержащих веществ [12], веществ из классов терпеноидов [7], представлявшиеся на профильных научных конференциях. Наличие в БД названий биологического вида, рода и семейства организмов, из которых выделены изучавшиеся природные экстракты или их фракции, позволяет анализировать наличие веществ с противоопухолевой активностью среди различных таксономических групп.

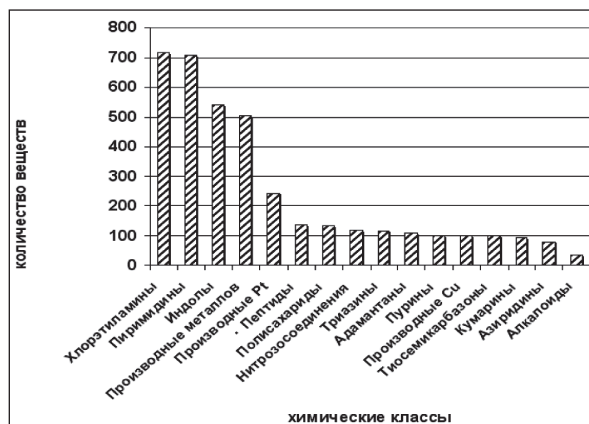


Рис. 1. Количественное соотношение веществ разных химических классов, изучавшихся в ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН» (информация из Банка данных по противоопухолевым веществам)

Особенностью информации, представленной в БД РОНЦ, является то, что результаты экспериментального изучения биологической активности получены в стандартизованных экспериментальных условиях одного учреждения по одним и тем же методикам и имеют количественный характер. Это придает данным по биологической активности дополнительную ценность при их использовании в аналитических исследованиях по связи структура – активность, в том числе в качестве обучающих массивов для систем компьютерного прогнозирования биологической активности веществ по их химической структуре.

Апробирована и показана возможность использования данных по химической структуре, цитотоксической и противоопухолевой активности из компьютерной БД РОНЦ РАМН для формирования обучающих массивов при прогнозировании активности по структуре вещества с помощью отечественных компьютерных систем BIBIGON (разработана в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН) [9], PASS (разработана в Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН) [20] и ДСМ-метода (Всероссийский институт научной и технической информации) [18].

Наиболее изучена возможность прогнозирования биологической активности с помощью международно признанной отечественной системы прогноза активности веществ по их структуре PASS (Prediction of Activity Spectrum System) [19, 21]. Версия PASS 2007 г. содержит в обучающей БД более 60 000 химических структурных формул и позволяет со средней ошибкой 6,31 % прогнозировать 3300 различных видов биологической активности, в том числе 362 фармакологических эффекта, 2772 молекулярных механизма действия, 50 возможных побочных и токсических эффектов, 121 возможный путь метаболизма.

На материале извлеченных из БД РОНЦ структурных формул и результатов экспериментального изучения противоопухолевой активности в опытах *in vivo* 1750 веществ различных химических классов проведена оценка возможности использования системы PASS для доэкспериментального отбора потенциальных противоопухолевых веществ. Обладающими

противоопухолевой активностью считали вещества, для которых имелись данные о способности ингибировать рост солидных экспериментальных опухолей животных не менее чем на 50 % и/или увеличивать продолжительность жизни животных с экспериментальными лейкозами и солидными опухолями не менее чем на 25 %. В противном случае вещества считали не обладающими противоопухолевой активностью. Компьютерный прогноз противоопухолевой активности считали положительным, если прогнозируемая вероятность ее наличия у вещества $P_a \geq 0,5$. При значениях $P_a < 0,5$ прогноз противоопухолевой активности считали отрицательным.

Из 1750 протестированных экспериментально веществ противоопухолевая активность обнаружена у 753 (43 %), не обнаружена у 997 (57 %) веществ. Положительный прогноз противоопухолевой активности получен для 1011 (57,8 %) веществ, отрицательный – для 739 (42,3%) веществ. Доля ложно отрицательных прогнозов составила 25,5 % (192 из 753 веществ, показавших противоопухолевую активность в эксперименте). В случае экспериментальным изучением только веществ с положительным компьютерным прогнозом противоопухолевой активности она была бы выявлена у 56 % (561 из 1011) веществ. Отсутствие противоопухолевой активности было бы экспериментально показано для 450 веществ, что составляет 44 % от 1011 веществ, передаваемых на экспериментальное изучение по результатам положительного прогноза, или 25,7 % от всех 1750 веществ, предложенных для экспериментального изучения. Таким образом, предварительный компьютерный прогноз противоопухолевой активности с помощью системы PASS позволил бы повысить количество экспериментально выявляемых противоопухолевых веществ с 43 % до 56 % и снизить количество экспериментально выявляемых неактивных веществ с 57 % до 44 %. Количество изученных экспериментально истинно неактивных веществ снизилось бы с 57 до 25,7 % от всех веществ, предлагаемых для тестирования. Соответственно, предварительный компьютерный прогноз позволяет снизить непроизводительные затраты времени и материальных средств на экспериментальное изучение

истинно неактивных веществ более чем в 2 раза. Ложно отрицательный прогноз для 192 из 1750 веществ, предложенных для изучения, привел бы к потере 25 % активных веществ в результате их исключения из экспериментального изучения по результатам прогноза.

Результаты анализа с использованием информации из БД РОНЦ позволяют сделать вывод о целесообразности использования системы PASS в каноническом виде для предварительного *in silico* отбора веществ с противоопухолевой активностью. В свою очередь, дополнение обучающего массива системы PASS данными из БД по противоопухолевым веществам ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН позволяет:

- расширить возможности использования PASS при поиске новых противоопухолевых веществ в направлении прогнозирования спектра противоопухолевой активности *in vivo* по отношению к 14 экспериментальным моделям опухолей;
- прогнозировать цитотоксическую активность не вообще, а по отношению к определенным клеточным линиям;
- перейти от качественного прогноза противоопухолевой и цитотоксической активности к количественному.

Комплекс системы PASS и обучающих массивов, сформированных на основе БД по противоопухолевым веществам, используется в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН» для предварительной оценки перспективности поступающих на изучение новых веществ как кандидатов для разработки противоопухолевых лекарств. Прогнозируется цитостатическая и противоопухолевая активность, возможные молекулярные механизмы действия противоопухолевых лекарств, взаимодействие тестируемых веществ с клеточными и молекулярными мишенями, а также возможные токсические эффекты. Результаты компьютерного прогнозирования активности учитываются при планировании экспериментальных исследований новых веществ.

Заключение

Имеющиеся результаты использования БД по противоопухолевым веществам РОНЦ РАМН свидетельствуют о перспективности его применения в качестве информационно-технологического ресурса при поиске новых веществ с противоопухолевой активностью. Значение использования БД в этом направле-

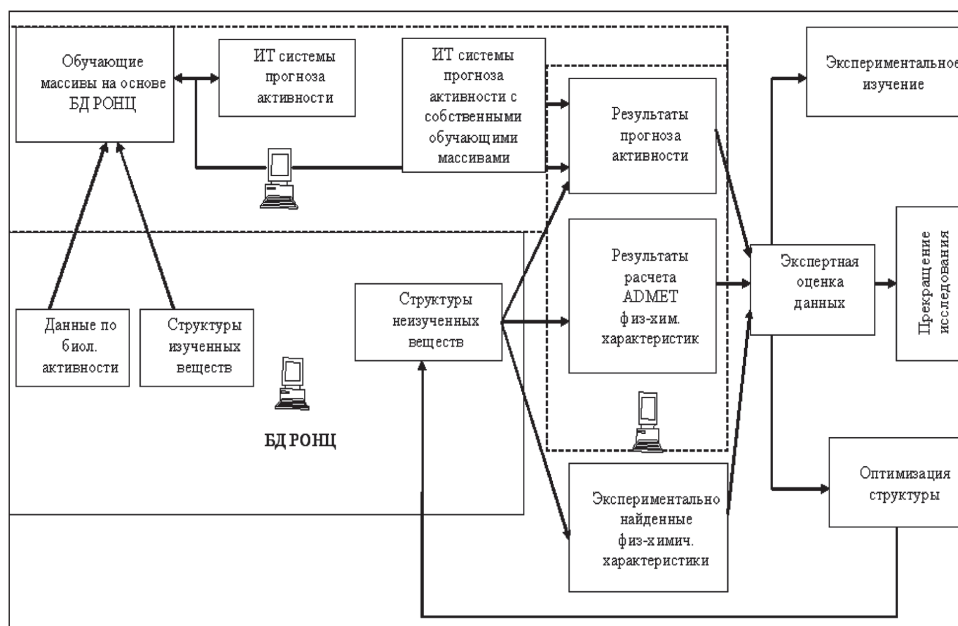


Рис. 2. Схема использования БД РОНЦ РАМН по противоопухолевым веществам в системе поиска новых противоопухолевых субстанций

нии будет возрастать по мере регистрации в БД новых веществ и накопления новых данных по результатам изучения их биологической активности. Актуально дополнение структуры БД полями, содержащими данные по результатам тестирования новых мишень-направленных видов активности, таких как антиангиогенное и проапоптотическое действие.

Самым перспективным является использование БД в качестве части системы доэкспериментального скрининга потенциальных противоопухолевых веществ. На рис. 2 приведена упрощенная схема, на которой обозначены перспективные направления использования БД по противоопухолевым веществам РОНЦ РАМН в системе доэкспериментального скрининга, основанного на применении ИТ. Это, во-первых, использование БД как ресурса формирования специализированных обучающих массивов для компьютерного прогнозирования спектра экспериментальной противоопухолевой и цитотоксической активности на качественном и количественном уровне, во-вторых, как инструмента представления в электронном виде новых химических структур, для которых с помощью ИТ проводятся расчеты физико-химических параметров и прогноз биологической активности. Возможно также проведение (не указано на схеме) информационного поиска химической структуры нового вещества, представленной в электронном формате БД, в ресурсах Интернет на предмет ее оригинальности. Далее результаты всех ИТ-исследований вместе с имеющимися экспериментальными данными (если вещество реальное, а не виртуальное) подвергаются экспертной оценке с целью планирования дальнейшего экспериментального изучения вещества либо оптимизации исследуемой химической структуры в направлении улучшения ее физико-химических свойств и повышения биологической активности.

Использование БД по противоопухолевым веществам РОНЦ РАМН как части современных

ИТ в экспериментальной химиотерапии опухолей позволит существенно повысить результативность и качество исследований по поиску новых противоопухолевых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апрышко Г.Н. // Материалы V Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». Казань, 2000. Т. 1. С. 131–133.
2. Апрышко Г.Н. // Российский биотерапевтический журнал. 2002. № 2. С. 7–10.
3. Апрышко Г.Н. // НТИ. Сер. 2. 2007. № 1. С. 18–22.
4. Апрышко Г.Н. // Вестник РОНЦ. 2007. № 2. С. 25–31.
5. Апрышко Г.Н. // НТИ. Сер. 2. 2007. № 10. С. 15–24.
6. Апрышко Г.Н. // Российский биотерапевтический журнал. 2008. № 2. С. 49–53.
7. Апрышко Г.Н. // Сб. трудов Международной научно-практ. конф. «Терпеноиды: достижения и перспективы применения в области химии, технологии производства и медицины». Караганда, 2008. С. 251–252.
8. Апрышко Г.Н., Герасимова Г.К. // Материалы XI Российского онкологического конгресса. М., 2007. С. 96–99.
9. Апрышко Г.Н., Кумсков М.И., Решетникова В.В. и др. // Материалы 6-й Международной конференции «Распознавание образов и анализ изображений: новые информационные технологии» РОАИ-6-2002. Великий Новгород, 2002. С. 39–40.
10. Апрышко Г.Н., Решетникова В.В. // НТИ. Сер. 2. 2007. № 6. С. 24–31.
11. Апрышко Г.Н., Решетникова В.В., Лесная Н.А. // Тезисы докладов XV Черняевского совещания по химии, анализу и технологии платиновых металлов. М., 1993. С. 9.
12. Апрышко Г.Н., Решетникова В.В., Лесная Н.А. // Тезисы докладов 1-й Международной конференции «Химия, технология и применение фторсодержащих соединений в промышленности». СПб., 1994. С. 200.
13. Герасимова Г.К., Апрышко Г.Н. Экспериментальная онкология на рубеже веков / Под ред. М.И. Давыдова, А.Ю. Барышникова. М., Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003. С. 59–84.
14. Герасимова Г.К., Апрышко Г.Н., Решетникова В.В. и др. // Вестник РАМН. 2007. № 11. С. 15–20.
15. Кубинь Г. // Российский химический журнал. 2006. Т. 1. № 2. С. 5–17.
16. Решетникова В.В., Апрышко Г.Н. // Вестник РОНЦ. 2007. № 3. С. 9–14.
17. Решетникова В.В., Апрышко Г.Н., Герасимова Г.К. // Российский биотерапевтический журнал. 2006. № 4. С. 84–88.
18. Самохин М.В., Апрышко Г.Н., Горюнова О.В. и др. // Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2006. С. 35.
19. Филимонов Д.А., Пороиков В.В. // Российский химический журнал. 2006. Т. 1, № 2. С. 66–75.
20. Apryshko G.N., Filimonov D.A., Poroikov V.V. // Abstracts of IV International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources (CMTPI-2007). Moscow, 2007. P. 77.
21. Poroikov V., Filimonov D. In Predictive Toxicology / Ed. by C. Helma. Taylor & Francis, 2005. P. 459–478.

Поступила 1.08.08